

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**



**PCT**  
 WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
 Internationales Büro  
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> :  <div style="text-align: center; font-weight: bold; font-size: 1.2em;">A61K</div>	<b>A2</b>	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 98/27929</b>  (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 2. Juli 1998 (02.07.98)			
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 45%; vertical-align: top; border-right: 1px solid black; padding: 5px;"> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 90%;">           (21) Internationales Aktenzeichen:             (22) Internationales Anmeldedatum:             (30) Prioritätsdaten:  <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 10px;"> <span>196 54 609.5</span> <span>20. Dezember 1996 (20.12.96)</span> <span>DE</span> </div>           (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE).             (72) Erfinder; und            (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): NASHED, Norman [FR/DE]; Margeritenweg 24, D-14532 Stahnsdorf (DE).         </div> </div></td> <td style="width: 5%; border: none;"></td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;">           (81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).   <b>Veröffentlicht</b>  <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i> </td> </tr> </table>			<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 90%;">           (21) Internationales Aktenzeichen:             (22) Internationales Anmeldedatum:             (30) Prioritätsdaten:  <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 10px;"> <span>196 54 609.5</span> <span>20. Dezember 1996 (20.12.96)</span> <span>DE</span> </div>           (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE).             (72) Erfinder; und            (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): NASHED, Norman [FR/DE]; Margeritenweg 24, D-14532 Stahnsdorf (DE).         </div> </div>		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  <b>Veröffentlicht</b> <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 90%;">           (21) Internationales Aktenzeichen:             (22) Internationales Anmeldedatum:             (30) Prioritätsdaten:  <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 10px;"> <span>196 54 609.5</span> <span>20. Dezember 1996 (20.12.96)</span> <span>DE</span> </div>           (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE).             (72) Erfinder; und            (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): NASHED, Norman [FR/DE]; Margeritenweg 24, D-14532 Stahnsdorf (DE).         </div> </div>		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  <b>Veröffentlicht</b> <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>			
(54) Title: THERAPEUTIC GESTAGENS FOR THE TREATMENT OF PREMENSTRUAL DYSPHORIC DISORDER  (54) Bezeichnung: THERAPEUTISCHE GESTAGENE ZUR BEHANDLUNG VON PREMENSTRUAL DYSPHORIC DISORDER  (57) Abstract  <p>The invention relates to the use of a therapeutic gestagen (for example drospirenon, cyproteron acetate, dienogest) for the production of a medicament for the treatment of Premenstrual Dysphoric Disorders (PMDD), possibly in combination with a natural or synthetic oestrogen (for example estradiol or ethinyl estradiol).</p> (57) Zusammenfassung  <p>Die vorliegende Erfindung beschreibt die Verwendung eines therapeutischen Gestagens (z.B. Drospirenon, Cyproteronacetat, Dienogest) zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Premenstrual Dysphoric Disorders (PMDD), gegebenenfalls in Kombination mit einem natürlichen oder synthetischen Estrogen (z.B. Estradiol bzw. Ethinylestradiol).</p>					



### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauritanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						



## Therapeutische Gestagene zur Behandlung von Premenstrual Dysphoric Disorder

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von therapeutischen Gestagenen zur  
5 Behandlung von Premenstrual Dysphoric Disorder (PMDD).

Eine akurate Diagnose und eine effektive Behandlung sind wesentlich, um diese Störung zu behandeln beziehungsweise zu lindern. Nur bei etwa 25 % der Frauen, die über PMDD berichten, wird die Diagnose bestätigt, wenn die Symptome über einen weiteren Cyclus  
10 beobachtet werden. Die wichtigsten Symptome sind eine gedrückte Stimmungslage, Reizbarkeit, Unmut und das Gefühl, außer Kontrolle zu sein. Gewöhnlich liegt das erste Auftreten von PMDD bei Ende 20, obwohl die Patientinnen gewöhnlicherweise nicht vor Mitte 30 in Erscheinung treten.

15 PMDD manifestiert sich durch das Auftreten von mindestens 5 der unten aufgeführten 11 Symptome, diese müssen premenstruell schwerwiegend auftreten und postmenstruell nachlassen. Diese 5 Symptome müssen mindestens ein dysphorisches Symptom (Reizbarkeit, Gemütsschwankungen, Angstzustände oder Depressionen) umfassen. Mehrere physische Symptome werden als ein Symptom gezählt.

20

### Kriterien für das Vorliegen von Premenstrual Dysphoric Disorder

Bei der prospektiven Evaluierung durch Aufzeichnung der Symptome durch die Patientin über 2 oder 3 Menstruationscyclen treten 5 (oder mehr) der nachfolgend aufgezählten Symptome während der letzten Woche der Lutealphase auf, treten aber postmenstruell  
25 nicht mehr auf. Mindestens eines der Symptome muß das 1., 2., 3. oder 4. nachstehende Symptom sein.

1. Merklich gedrückte Gemütslage, Gefühle von Hoffnungslosigkeit oder Selbstzweifel
- 30 2. Merbliche Angstgefühle, Anspannung, Gefühl des "auf der Kippe stehen"
3. Merbliche gefühlsbetonte Neigungen (z.B. plötzliches sich traurig oder weinerlich fühlen oder erhöhte Empfindlichkeit für Zurückweisungen)
4. Anhaltende und merbliche Unmutsgefühle oder Reizbarkeit oder Zunahme von interpersonelle Konflikten
- 35 5. Abnehmendes Interesse an den üblichen Aktivitäten (z.B. Arbeit, Schule, Freunde, Hobbies)
6. Subjektive Wahrnehmung von Konzentrationsschwierigkeiten
7. Lethargie, leichte Erschöpfbarkeit oder merklicher Mangel an Energie



8. Merkliche Änderung des Appetits, Überessen oder spezielle Eßbegierden
9. Schlafsucht oder Schlaflosigkeit
10. Subjektives Gefühl des Überwältigtseins oder des außer Kontrolleseins
11. Andere physische Symptome, wie Brustspannen oder Aufgetriebensein,
- 5 Kopfschmerzen, Gelenk- oder Muskelschmerzen, Schwebefühl, Gewichtszunahme.

Die aufgezählten Störungen müssen merklich arbeitsmäßige oder schulische oder die üblichen sozialen Aktivitäten und die Beziehungen zu Anderen beeinträchtigen. Die  
10 Störungen dürfen nicht eine Verschlimmerung der Symptome anderer Störungen sein (z.B. größere depressive Störung, panische Störung, dysthyme Störung der Persönlichkeitsstörung).

Im übrigen wird auf die in DSM-IV, American Psychiatric Association: Diagnostic and  
15 Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Washington, DC. American Psychiatric Association, 1994, S. 715 ff, "Premenstrual Dysphoric Disorder", verwiesen.

Weil die Symptome von PMDD mit dem Progesteroncyclus zusammenzuhängen scheinen, bestand die Hoffnung, daß hormonale Therapien zur Behandlung der PMDD  
20 hilfreich sein könnten. Diese Hoffnung hat sich nicht bestätigt; Hormontherapien führen lediglich zu gemischten Ergebnissen. Hormonantagonisten sind eher für die Behandlung somatischer Symptome des premenstruellen Symptoms (PMS) als von PMDD angezeigt.

Bisher werden selektive Serotonin Reuptake Inhibitoren (SSRIs; z.B. Fluoxetine,  
25 Sertraline) sowie andere psychotrope Wirkstoffe (z.B. Alprazolam) als am wirksamsten zur symptomatischen Behandlung von PMDD angesehen.

Eine Behandlung mit diesen Verbindungen kann schwerwiegende Nebenwirkungen verursachen; außerdem können mit psychotropen Wirkstoffen nur ein Teil der das  
30 Krankheitsbild PMDD ausmachenden Symptome gelindert werden.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, ein wirksames Arzneimittel zur Behandlung von PMDD anzugeben, das die Nachteile der bisher verwendeten Arzneimittel vermeidet.

35 Es wurde gefunden, daß therapeutische Gestagene zur Herstellung von Medikamenten zur Behandlung von PMDD verwendet werden können. Dies ist sehr überraschend, da hormonelle Behandlungen zwar schon in Betracht gezogen worden waren, sich aber als nicht hilfreich herausstellten.



Unter therapeutischen Gestagenen sind solche Gestagene zu verstehen, die neben ihrer gestagenen Wirkung ein für therapeutische Zwecke günstiges Partialprofil aufweisen, d.h. die zusätzlich eine antiandrogene und gegebenenfalls auch eine antimineralcorticoide Wirkung ausüben. Diese zusätzliche Wirkung muß bereits bei einer Dosierung auftreten, bei der auch ein gestagener Effekt auftritt.

Beispiele für derartige, erfindungsgemäß zu verwendende therapeutische Gestagene sind Cyproteronacetat, Dienogest und insbesondere Drospirenon. Während die beiden ersten gestagene und antiandrogene Wirkung aufweisen, verfügt Drospirenon wie das natürliche Progesteron über eine zusätzliche antimineralcorticoide Wirkung. Im Gegensatz zum natürlichen Hormon wird es auch nach oraler Gabe bioverfügbar.

Die genaue Entstehungsgeschichte von PMDD ist bisher noch unbekannt. Sowohl die Fluktuation ovarieller Steroidhormone als auch die Wasserretention in der Lutealphase des Menstruationscyclus spielen nachweislich eine Rolle bei PMDD. Es scheint dabei eine Interaktion zwischen den ovariellen Steroidhormonen und Neurotransmittern, wie z.B. dem Serotonin, zu geben.

Durch die antiandrogene Wirkung von therapeutischen Gestagenen werden die Symptome von PMDD gelindert. Erhöhte Testosteronspiegel während der späten Lutealphase wurden zur Erklärung der irritativen und impulsiven Erscheinungsform, die den premenstruellen, leicht auf Reize ansprechenden Zustand von PMDD kennzeichnen, herangezogen. Testosteronspiegel, insbesondere des freien Testosterons, korrelieren positiv mit premenstrueller Reizbarkeit (Eriksson E et al., Serum Levels of Androgens are Higher in Women with Premenstrual Irritability and Dysphoria than in Controls, Psychoneuroendocrinology 1992; 17: 195-204).

Außerdem wird auch eine Besserung der allgemeinen Gemütslage (general mood symptoms) durch die Behandlung mit einem therapeutischen Gestagen erreicht. Dies mußte umso mehr überraschen, als bisher zur Behandlung nur psychotrope Wirkstoffe verwendet worden waren. Diese Besserung wird in einer "Quality of Life"-Studie belegt.

Aufgrund der antimineralcorticoiden Eigenschaften des Gestagens Drospirenon tritt eine Erleichterung der physischen Symptome wie Brustspannen oder Aufgetriebensein, Kopfschmerzen, Schwebefühl oder Gewichtszunahme mit einem Engegefühl durch die Kleidung, Schuhe oder Ringe ein.



Ein erfindungsgemäßes Arzneimittel kann entweder ein therapeutisches Gestagen alleine oder ein therapeutisches Gestagen in Kombination mit einem Estrogen enthalten. Als Estrogenen sind sowohl natürliche als auch synthetische Estrogene geeignet.

- 5 Die Dosierung der therapeutischen Gestagene soll 0,5 mg bis weniger als 5 mg, vorzugsweise 1,0 bis 4,0 mg pro Tag im Falle des Drospirenons oder einer wirkequivalenten Menge eines anderen therapeutischen Gestagens betragen.

- 10 Die gestagenen und estrogenen Wirkstoffkomponenten werden vorzugsweise zusammen oral appliziert. Die tägliche Dosis wird vorzugsweise einmalig verabfolgt.

Als Estrogene kommen alle natürlichen und synthetischen, als estrogen wirksame bekannten Verbindungen in Frage.

- 15 Als natürliche Estrogene sind dies insbesondere Estradiol sowie auch dessen länger wirkende Ester wie das Valerat etc. oder Estriol.

- Vorzugsweise sind jedoch synthetische Estrogene wie Ethinylestradiol, 14 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Ethano-1,3,5(10)-estratrien-3,17 $\beta$ -diol (WO 88/01275), 14 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Ethano-  
20 1,3,5(10)-estratrien-3,16 $\alpha$ ,17 $\beta$ -triol (WO 91/08219) oder die 15,15-Dialkyl-Derivate des Estradiols, und hiervon insbesondere das 15,15-Dimethylestradiol, zu nennen. Als synthetisches Estrogen ist Ethinylestradiol bevorzugt.

- Auch die kürzlich bekannt gewordenen Estratrien-3-amidosulfonate (WO 96/05216 und  
25 WO 96/05217), abgeleitet vom Estradiol oder Ethinylestradiol, die sich durch geringe hepatische Estrogenität auszeichnen, sind als Estrogene zur gemeinsamen Verwendung mit den Verbindungen der allgemeinen Formel I geeignet.

- Schließlich seien noch die 14a,15a-Methylensterioide aus der Estranreihe, insbesondere  
30 das 14a,15a-Methylen-17a-estradiol sowie die entsprechenden 3-Amidosulfonat-Derivate erwähnt.

Das Estrogen wird in einer Menge verabfolgt, die der von 0,010 bis 0,05 mg Ethinylestradiol oder 1,0 bis 3,0 mg täglich entspricht.

35

Die Formulierung der pharmazeutischen Präparate auf Basis der neuen Verbindungen erfolgt in an sich bekannter Weise, indem man den Wirkstoff, das therapeutische Gestagen, gegebenenfalls in Kombination mit einem Estrogen, mit den in der Galenik



gebräuchlichen Trägersubstanzen, Verdünnungsmitteln, gegebenenfalls Geschmacks-korrigentien usw., verarbeitet und in die gewünschte Applikationsform überführt.

5 Für die bevorzugte orale Applikation kommen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Suspensionen oder Lösungen in Frage.

Für die parenterale Applikation sind insbesondere ölige Lösungen, wie zum Beispiel Lösungen in Sesamöl, Rizinusöl und Baumwollsaamenöl, geeignet. Zur Erhöhung der Löslichkeit können Lösungsvermittler, wie zum Beispiel Benzylbenzoat oder  
10 Benzylalkohol, zugesetzt werden.

Das therapeutische Gestagen, gegebenenfalls in Kombination mit einem Estrogen, kann auch kontinuierlich durch ein intrauterines Freisetzungssystem (IUD) appliziert werden; die Freisetzungsrates der aktiven Verbindung(en) wird dabei so gewählt, daß die täglich  
15 freigesetzte Dosis innerhalb der bereits angegebenen Dosierungsbereiche liegt.

Im Falle eines ausschließlich ein therapeutisches Gestagen enthaltendes Mono-Präparates kann dieses zur Verabreichung täglicher Dosierungseinheiten über den gesamten Menstruationscyclus ausgebildet sein.  
20

Gemäß einer Variante der Erfindung wird das Arzneimittel zur Behandlung von PMDD nur während der lutealen Phase des Cycli, beginnend frühestens mit Tag 10 bis zum Ende des Cycli, gewöhnlich bis zum Tag 28, verabreicht. Auch eine längere Verabreichung ist denkbar.  
25

Wird das therapeutische Gestagen gemäß vorliegender Erfindung in Kombinationspräparaten zusammen mit einem Estrogen eingesetzt, können diese Präparate zur kontinuierlichen, sequentiellen oder cyclischen Verabreichung der Wirkstoffe vorgesehen sein.  
30

Unter kontinuierlicher Verabreichung ist hier die tägliche gemeinsame Verabreichung beider Wirkstoffe gemeint.

Sequentielle Verabreichung bedeutet Verabreichung des therapeutischen Gestagens ab  
35 frühestens Tag 10 bis zum Ende des Cycli. Vorzugsweise ist hier die Verabreichung vom Tag 10 bis 28 gemeint. Gemeinsam mit dem Gestagen wird das Estrogen verabreicht, getrennt oder in derselben Dosierungseinheit. Zusätzlich wird das Estrogen außerdem an einigen oder allen der gestagen-freien Tagen verabreicht.



Mit cyclischer Verabreichung ist die Verabreichung beider Wirkstoffe ab dem ersten Cyclustag bis zu einem vor dem letzten Cyclustag, vorzugsweise Tag 21 bis Tag 23, liegenden Zeitpunkt gemeint.

5

Aufgrund der ovulationshemmenden Eigenschaften des therapeutischen Gestagens bzw. der Kombinationspräparate aus Gestagen und Estrogen sind diese Präparate auch zur Kontrazeption geeignet, wenn die aktiven Bestandteile in hierfür ausreichender Menge enthalten sind. Diese Präparate werden daher vorzugsweise zur symptomatischen

10 Behandlung von Frauen im reproduktionsfähigen Alter mit mittleren bis schwerwiegenden Symptomen von PMDD eingesetzt. In diesem Fall findet die Verwendung des therapeutischen Gestagens vorzugsweise mit einem synthetischen Estrogen, wie Ethinylestradiol, statt.

15 Kombinationspräparate eines therapeutischen Gestagens mit einem natürlichen Estrogen, insbesondere Estradiol, können vorzugsweise zur symptomatischen Behandlung mittlerer bis schwerwiegender Symptome von PMDD bei perimenopausalen Frauen zum Einsatz kommen. Die Perimenopause beginnt mit dem Auftreten der klimakterischen Symptome und endet ein Jahr nach der Menopause, der letzten Menstruation.

20

In besonders schwerwiegenden Fällen von PMDD kann das erfindungsgemäße Arzneimittel auch in Verbindung mit einem psychotropen Medikament der eingangs erwähnten Art verwendet werden.

25 Das nachfolgende Beispiel dient der näheren Erläuterung der Erfindung:

Fertile Frauen, die gemäß den oben angeführten Kriterien 1. bis 11. als PMDD-Patientinnen eingestuft wurden, werden über mindestens 4 Cyclen, jeweils vom Tag 1 bis Tag 21 des Cyclus täglich oral mit einer Menge von 3 mg Drospirenon gemeinsam mit  
30 30 µg Ethinylestradiol behandelt. Daran schließen sich 7 Tage ohne Einnahme oder 7 tägliche Placebos an. Nach einer Behandlung über 4 bis 6 Cyclen werden die zu den Kriterien 1. bis 11. gehörenden Symptome erneut sorgfältig bewertet. Bei allen behandelten Frauen wird eine signifikante Besserung bezüglich mindestens eines der vor Beginn der Behandlung aufgetretenen Symptome, aber nicht nur des 11. Symptoms,  
35 beobachtet.



**Patentansprüche**

1. Verwendung eines therapeutischen Gestagens zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Premenstrual Dysphoric Disorders (PMDD).
2. Verwendung von Drospirenon, Cyproteronacetat, Dienogest gemäß Anspruch 1.
3. Verwendung gemäß Anspruch 1 gemeinsam mit einem Estrogen.
4. Verwendung gemäß Anspruch 3 gemeinsam mit einem synthetischen Estrogen.
5. Verwendung gemäß Anspruch 4 gemeinsam mit Ethinylestradiol.
6. Verwendung gemäß Anspruch 3 gemeinsam mit einem Estrogensulfamat.
7. Verwendung gemäß Anspruch 3 gemeinsam mit einem natürlichen Estrogen.
8. Verwendung gemäß Anspruch 7 gemeinsam mit Estradiol, Estradiolvalerat oder einem anderen Estradiolester.
9. Verwendung gemäß Anspruch 1 ausschließlich während der lutealen Phase des weiblichen Menstruationscyclus.
10. Verwendung gemäß Anspruch 9 von Tag 10 bis 28 des Menstruationscyclus.
11. Verwendung von Drospirenon gemäß Anspruch 1 in einer Menge von 0,5 mg bis weniger als 5 mg täglich.
12. Verwendung von Ethinylestradiol gemäß Anspruch 5 in einer Menge von 0,010 bis 0,05 mg täglich.
13. Verwendung von Estradiol gemäß Anspruch 8 in einer Menge von 1,0 bis 3,0 mg täglich.





(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> : <b>A61K 31/585, 31/57</b>	<b>A3</b>	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 98/27929</b>  (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: <div style="text-align: right;">2. Juli 1998 (02.07.98)</div>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE97/03032</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 22. Dezember 1997 (22.12.97)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 196 54 609.5      20. Dezember 1996 (20.12.96)    DE</p> <p>(71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): NASHED, Norman [FR/DE]; Margeritenweg 24, D-14532 Stahnsdorf (DE).</p>		<p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p><b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p> <p>(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 5. November 1998 (05.11.98)</p>
<p>(54) Title: THERAPEUTIC GESTAGENS FOR THE TREATMENT OF PREMENSTRUAL DYSPHORIC DISORDER</p> <p>(54) Bezeichnung: THERAPEUTISCHE GESTAGENE ZUR BEHANDLUNG VON PREMENSTRUAL DYSPHORIC DISORDER</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention relates to the use of a therapeutic gestagen (for example drospirenon, cyproteron acetate, dienogest) for the production of a medicament for the treatment of Premenstrual Dysphoric Disorders (PMDD), possibly in combination with a natural or synthetic oestrogen (for example estradiol or ethinyl estradiol).</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Die vorliegende Erfindung beschreibt die Verwendung eines therapeutischen Gestagens (z.B. Drospirenon, Cyproteronacetat, Dienogest) zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Premenstrual Dysphoric Disorders (PMDD), gegebenenfalls in Kombination mit einem natürlichen oder synthetischen Estrogen (z.B. Estradiol bzw. Ethinylestradiol).</p>		



### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 97/03032

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 6 A61K31/585 A61K31/57

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
------------	--	-----------------------

X	L.L. ALTSHULER ET AL.: "Pharmacological management of premenstrual disorder." HARVARD REV. PSYCHIAT., vol. 2, no. 5, 1995, pages 233-245, XP002076665 see page 236	1
A	EP 0 640 343 A (LEIRAS OY) 1 March 1995	
A	DE 43 13 926 A (JENAPHARM) 3 November 1994	
A	DE 43 44 462 A (SCHERING) 29 June 1995	

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 September 1998

Date of mailing of the international search report

21/09/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Klaver, T



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 97/03032

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 640343 A	01-03-1995	CN 1106262 A	09-08-1995
DE 4313926 A	03-11-1994	NONE	
DE 4344462 A	29-06-1995	CA 2179728 A	29-06-1995
		CN 1142185 A	05-02-1997
		CZ 9601861 A	11-12-1996
		WO 9517194 A	29-06-1995
		EP 0735883 A	09-10-1996
		HU 74877 A	28-02-1997
		JP 9506888 T	08-07-1997
		NO 962676 A	22-08-1996
		PL 315168 A	14-10-1996
		SK 83196 A	05-02-1997
		US 5583129 A	10-12-1996



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 97/03032

<b>A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES</b> IPK 6 A61K31/585 A61K31/57		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
<b>B. RECHERCHIERTE GEBIETE</b>		
Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 6 A61K		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)		
<b>C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN</b>		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	L.L. ALTSHULER ET AL.: "Pharmacological management of premenstrual disorder." HARVARD REV. PSYCHIAT., Bd. 2, Nr. 5, 1995, Seiten 233-245, XP002076665 siehe Seite 236	1
A	EP 0 640 343 A (LEIRAS OY) 1. März 1995	
A	DE 43 13 926 A (JENAPHARM) 3. November 1994	
A	DE 43 44 462 A (SCHERING) 29. Juni 1995	
<input type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche  7. September 1998		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts  21/09/1998
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter  Klaver, T



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 97/03032

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 640343	A	01-03-1995	CN	1106262 A	09-08-1995
DE 4313926	A	03-11-1994	KEINE		
DE 4344462	A	29-06-1995	CA	2179728 A	29-06-1995
			CN	1142185 A	05-02-1997
			CZ	9601861 A	11-12-1996
			WO	9517194 A	29-06-1995
			EP	0735883 A	09-10-1996
			HU	74877 A	28-02-1997
			JP	9506888 T	08-07-1997
			NO	962676 A	22-08-1996
			PL	315168 A	14-10-1996
			SK	83196 A	05-02-1997
			US	5583129 A	10-12-1996



**[TRANSLATION]**

**WO 98/27929**

**PCT/DE97/03032**

<b>(51) International Patent Classification<sup>6</sup>:</b> <b>A61K</b>	<b>A2</b>	<b>(11) International publication number: WO 98/27929</b> <b>(43) International publication date:</b> July 2, 1998
---	-----------	---

<b>(21) International file name:</b> PCT/DE97/03032 <b>(22) International application date:</b> December 22, 1997 <b>(30) Priority dates:</b> 196 54 609.5 December 20, 1996 DE <b>(71) Applicant (for all designation states besides US):</b> SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT (DE/DE); Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE) <b>(72) Inventor; and</b> <b>(75) Inventor/Applicant (only for US) :</b> NASHED, Norman (FR/DE); Margaritenweg 24, D-14532 Stahnsdorf (DE)	<b>(81) Designation states:</b> AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG)  <b>Published</b> <i>Without international search report, to be published again after receipt of the report</i>
---	--

**(54) Title:** THERAPEUTIC GESTAGENS FOR TREATMENT OF PREMENSTRUAL DYSPHORIC DISORDER

**(57) Abstract:** The invention relates to the use of a therapeutic gestagen (for example drospirenone, cyproterone acetate, dienogest) for the production of a medicament for the treatment of Premenstrual Dysphoric Disorders (PMDD), possibly in combination with a natural or synthetic estrogen (for example estradiol or ethinyl estradiol).



## **[TRANSLATION]**

WO 98/27929

PCT/DE97/03032

[Tr. Note: There appear to be a mistake in this application, which is noted below. This translation exactly corresponds to the original (incorrect) German.]

### **Therapeutic Gestagens for Treatment of Premenstrual Dysphoric Disorder**

The present invention concerns the use of therapeutic gestagens for the treatment of premenstrual dysphoric disorder (PMDD).

An accurate diagnosis and an effective treatment are essential for treatment or amelioration of this disorder. Only 25% of the women reporting PMDD have the diagnosis confirmed, if the symptoms are observed in another cycle. The most important symptoms are a depressed emotional condition, crankiness, displeasure, and the feeling of being out of control. Usually, the first occurrence of PMDD is in the late 20s, although patients do not usually come forward until their mid-30s.

PMDD manifests itself as the occurrence of at least 5 of the 11 symptoms listed below, which must be severe during pre-menstruation and recede post-menstruation. These 5 symptoms must include at least one dysphoric symptom (crankiness, mood swings, feelings of fear, or depression). Multiple physical symptoms are counted as one symptom.

#### **Criteria for the Existence of Premenstrual Dysphoric Disorder**

During the prospective evaluation via listing of the patient's symptoms over 2 or 3 menstrual cycles, 5 (or more) of the following symptoms occur during the last week of the luteal phase but not after menstruation. At least one of the following symptoms must be 1, 2, 3, or 4.

1. Markedly depressed general mood, feelings of hopelessness, or self-doubt
2. Marked feelings of fear, tension, feeling of "being on the edge"
3. Marked feeling-induced predispositions (e.g. sudden feelings of sadness or wanting to cry, or increased sensitivity to rejection)
4. Constant and marked feelings of resentment or irritability, or increase in inter-personal conflicts
5. Decreasing interest in typical activities (e.g. work, school, friends, hobbies)
6. Subjective experience of difficulty concentrating
7. Lethargy, light exhaustion, or marked lack of energy



**[TRANSLATION]**

**WO 98/27929**

**PCT/DE97/03032**

- 2 -

8. Marked change in appetite, overeating, or specific food cravings
9. Hypersomnia or insomnia
10. Subjective feeling of being overwhelmed or out of control
11. Other physical symptoms, like breast tenderness or swelling, headaches, joint or muscle pain, lightheadedness, weight gain.

The listed impairments must markedly undermine school, work, or typical social activities and relationships with others. The impairments must not be an exacerbation of symptoms of other impairments (e.g. greater depressive disorders, panic disorders, dysthymic disorders of personality disorders).

Furthermore, the DSM-IV references (American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4<sup>th</sup> Edition, Washington DC. American Psychiatric Association, 1994, p. 715 ff) "Premenstrual dysphoric disorder."

Since the symptoms of PMDD seemed to be related to the progesterone cycle, the hope was that hormonal therapies could be helpful in treating PMDD. This hope was not realized; hormone therapies led merely to mixed results. Hormone antagonists are better suited for treating the somatic symptoms of premenstrual syndrome (PMS), rather than PMDD.

Until now, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs; e.g. fluoxetine, sertraline) as well other psychotropic active substance (e.g. alprazolam) have been seen as the most effective symptomatic treatments for PMDD.

Treatment with these compounds can cause severe side effects; in addition, psychotropic active substances can only help some of the symptoms that make up the clinical picture of PMDD.

The task of the current invention is to provide an effective medication for the treatment of PMDD, which avoids the drawbacks of the medications used until now.

It was found that therapeutic gestagens can be used for the production of medications for the treatment of PMDD. This is very surprising, since hormonal treatments had already been considered, but were found to be unhelpful.



**[TRANSLATION]**

**WO 98/27929**

**PCT/DE97/03032**

- 3 -

Therapeutic gestagens are understood to be those gestagens which besides their gestagenic activity have a positive therapeutic partial profile, i.e. that have an additional anti-androgenic and, if needed, an anti-mineralocorticoid effect. These additional activities must occur at the same dosage as the gestagenic effect.

Examples of such therapeutic gestagens according to the invention are cyproterone acetate, dienogest, and especially drospirenone. While the former two display gestagenic and anti-androgenic activities, drospirenone, like natural progesterone, also has an additional anti-mineralocorticoid activity. In contrast to natural hormones, it is also bioavailable after oral administration.

The exact cause of PMDD is still unknown. Evidently, both the fluctuation in ovarian steroid hormones and the water retention in the luteal phase of the menstrual cycle play a role in PMDD. Therefore, there seems to be an interaction between the ovarian steroid hormones and neurotransmitters like e.g. serotonin.

The symptoms of PMDD are relieved by the anti-androgenic activity of therapeutic gestagens. Increased testosterone levels during the late luteal phase explain the irritated and impulsive symptoms that characterize the premenstrual, easily irritated state of PMDD. Testosterone levels, especially the free testosterone, correlate positively to premenstrual irritability (Eriksson E et al., Serum levels of androgens are higher in women with premenstrual irritability and dysphoria than in controls, Psychoneuroendocrinology 1992; 17: 195-204).

In addition, an improvement in the general mood symptoms is achieved by treatment with a therapeutic gestagen. This is even more surprising because until now, only psychotropic active substances were used for treatment. This improvement is proven by a "Quality of life" study.

The anti-mineralocorticoid properties of the gestagen drospirenone effect relief of the physical symptoms like breast tenderness or swelling, headaches, lightheadedness, and the cramped feeling in clothes, shoes, or rings caused by weight gain.



**[TRANSLATION]**

WO 98/27929

PCT/DE97/03032

- 4 -

A medication according to the invention can be either a therapeutic gestagen alone or a therapeutic gestagen in combination with an estrogen. Both natural and synthetic estrogens are suitable.

The dosage of the therapeutic gestagen should be 0.5 mg to less than 5 mg, preferably 1.0 to 4.0 mg per day in the case of drospirenone, or an amount with equivalent activity of another therapeutic gestagen.

The gestagen and estrogen active substance components are preferably orally applied together. The daily dosage is preferably taken at one time.

All natural and synthetic estrogens known to have estrogenic activity are considered.

Of the natural estrogens, this is especially estradiol or its long-acting esters like valerate etc. or estriol.

However, synthetic estrogens like ethinyl estradiol,  $14\alpha$ ,  $17\alpha$ -ethano-1,3,5(10)-estratrien-3,17 $\beta$ -diol (WO 88/01275),  $14\alpha$ ,  $17\alpha$ -ethano-1,3,5(10)-estratrien-3,16 $\alpha$ , 17 $\beta$ -triol (WO 91/08219), or the 15,15-dialkyl derivatives of estradiol, especially 15,15-dimethyl estradiol, are preferable. Ethinyl estradiol is preferred as a synthetic estrogen.

The recently discovered estratrien-3-amidosulfonates (WO 96/05216 and WO 96/05217), derived from estradiol or ethinyl estradiol and characterized by their low hepatic estrogenicity, are also suitable as estrogens in the combined administration with general formula I compounds.

Finally, 14a, 15a-methylene steroids from the estrane series, especially 14a, 15a-methylen-17a-estradiol and its corresponding 1-amidosulfonate derivatives, are also mentioned.

The estrogen is administered in an amount that corresponds to a daily ethinyl estradiol dosage of 0.010 to 0.05 mg, or 1.0 to 3.0 mg daily.

[Tr. Note: Per the claims, the latter dosage refers to estradiol. Perhaps that wording was accidentally omitted here.]

The formulation of the pharmaceutical preparation based on the new compounds occurs in a manner known per se, in that the active substance (the therapeutic gestagen), if necessary in combination with an estrogen,



**[TRANSLATION]**

**WO 98/27929**

**PCT/DE97/03032**

- 5 -

is processed and transformed into the desired application form using galenically-acceptable substrates, diluents, flavorings if necessary, etc.

The preferable oral application forms are especially tablets, coated tablets, capsules, pills, suspensions, or solutions.

For parenteral application, oily solutions, e.g. solutions in sesame oil, castor oil, and cottonseed oil, are especially suitable. To increase solubility, solution enhancers like benzyl benzoate or benzyl alcohol may be added.

The therapeutic gestagen, if necessary in combination with an estrogen, can also be continuously applied via an intrauterine release system (IUD); the release rate of the active substance(s) is chosen such that the daily dosage is within the above mentioned dosage range.

In the case of a mono-preparation containing only a therapeutic gestagen, the daily dosage units can be designed to cover the entire menstruation cycle.

According to one variant of the invention, the medication for the treatment of PMDD is only administered during the luteal phase of the cycle, beginning on day 10 of the cycle, at the earliest, and continuing until the end of the cycle, typically day 28. Longer administration is also possible.

If the therapeutic gestagen is according to this invention used with an estrogen as a combination preparation, these preparations can be suitable for continuous, sequential, or cyclic administration of the active substances.

Continuous administration is to be understood as the daily administration of both active substances simultaneously.

Sequential administration means administration of the therapeutic gestagen as of day 10, at the earliest, until the end of the cycle. Preferably this refers to administration from days 10 to 28. The estrogen is administered together with the gestagen, either separately or in the same dosage unit. In addition, the estrogen is administered on some or all of the gestagen-free days.



**[TRANSLATION]**

**WO 98/27929**

**PCT/DE97/03032**

- 6 -

Cyclic administration refers to the administration of both active substances from the first cycle day until some point in time before the last cycle day, preferably day 21 to 23.

Due to the ovulation-inhibiting properties of the therapeutic gestagen, or the combination preparation of a gestagen and an estrogen, these preparations are also suitable for contraception if the active components are contained in an amount sufficient for that purpose. These preparations are therefore preferably used for the symptomatic treatment of medium to severe symptoms of PMDD in women of reproductive age. In this case, the therapeutic gestagen is preferably administered with a synthetic estrogen like ethinyl estradiol.

Combination preparations of a therapeutic gestagen with a natural estrogen, especially estradiol, are preferably used for the symptomatic treatment of medium to severe symptoms of PMDD in perimenopausal women. Perimenopause begins with the occurrence of climacteric symptoms and ends one year after menopause, the last menstruation.

Especially severe cases of PMDD can be treated with the invention, in conjunction with one of the abovementioned psychotropic medications.

The following example more closely illustrates the invention:

Fertile women, who according to the above mentioned criteria 1-11 are considered PMDD patients, are orally treated daily with 3 mg drospirenone and 30 µg ethinyl estradiol, over at least 4 cycles from days 1 to 21 of the cycle. Afterwards, there are 7 days of no ingestion or 7 days of placebo. After treatment over 4 to 6 cycles, the criteria 1-11 are again carefully evaluated. In all treated women, a significant improvement in at least one of the symptoms occurring before the treatment, but not only the 11<sup>th</sup> symptom, was observed.



**[TRANSLATION]**

**WO 98/27929**

**PCT/DE97/03032**

- 7 -

**Patent Claims**

1. Use of a therapeutic gestagen for the production of a medication for the treatment of premenstrual dysphoric disorders (PMDD).
2. Use of drospirenone, cyproterone acetate, dienogest according to claim 1.
3. Use according to claim 1, in conjunction with an estrogen.
4. Use according to claim 3, in conjunction with a synthetic estrogen.
5. Use according to claim 4, in conjunction with ethinyl estradiol.
6. Use according to claim 3, in conjunction with an estrogen sulfamate.
7. Use according to claim 3, in conjunction with a natural estrogen.
8. Use according to claim 7, in conjunction with estradiol, estradiol valerate, or another estradiol ester.
9. Use according to claim 1, exclusively during the luteal phase of the female menstruation cycle.
10. Use according to claim 9 from day 10 to day 28 of the menstruation cycle.
11. Use of drospirenone according to claim 1 in a daily amount of 0.5 mg to less than 5 mg.
12. Use of ethinyl estradiol according to claim 5 in a daily amount of 0.010 to 0.05 mg.
13. Use of estradiol according to claim 8 in a daily amount of 1.0 to 3.0 mg.